

201427002A-B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の

抜本的改正に関する研究

平成24年度～26年度 総合研究報告書

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 治雄

平成27(2015)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の
抜本的改正に関する研究

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 渡邊 治雄

平成27(2015)年 3月

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の 抜本的改正に関する研究

研究組織

研究代表者

渡邊治雄 国立感染症研究所 所長

研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所	副所長
脇田隆宇	国立感染症研究所	ウイルス第二部 部長
浜口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 部長
西條政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部 部長
竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部 部長
柴山恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部 部長
加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部 部長
板村繁之	国立感染症研究所	インフルエンザウイルス研究センター 室長
多屋馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター 室長
柗元 巖	国立感染症研究所	病原体ゲノム解析研究センター 室長
内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部

研究協力者

林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部 室長
伊藤（高山）睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部
高崎智彦	国立感染症研究所	ウイルス第一部 室長
田島 茂	国立感染症研究所	ウイルス第一部
山口幸恵	国立感染症研究所	ウイルス第一部
垣内五月	国立感染症研究所	ウイルス第一部
堀谷まどか	国立感染症研究所	ウイルス第一部
石井孝司	国立感染症研究所	ウイルス第二部 室長

清原知子	国立感染症研究所	ウイルス第二部
片山和彦	国立感染症研究所	ウイルス第二部 室長
戸高玲子	国立感染症研究所	ウイルス第二部
駒瀬勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
蒲地一成	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
岩城正昭	国立感染症研究所	細菌第二部
持田恵子	国立感染症研究所	細菌第二部
久保田眞由美	国立感染症研究所	細菌第二部
花田賢太郎	国立感染症研究所	細胞化学部 部長
森川 茂	国立感染症研究所	獣医科学部 部長
水上拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 室長
落合雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部 室長
藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
近田俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部
大石和徳	国立感染症研究所	感染症疫学センター センター長
新井 智	国立感染症研究所	感染症疫学センター
奥野英雄	国立感染症研究所	感染症疫学センター
佐藤 弘	国立感染症研究所	感染症疫学センター
嶋崎典子	国立感染症研究所	インフルエンザウイルス研究センター
櫻井信豪	独) 医薬品医療機器総合機構	品質管理部 部長
高橋元秀	独) 医薬品医療機器総合機構	品質管理部 GMP エキスパート

目 次

	頁
I. 総合研究報告	
ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究 研究代表者 渡邊 治雄	1
II. ..研究成果の刊行に関する一覧表.....	15
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	19

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

研究代表者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

研究要旨：医薬品医療機器等法（旧薬事法）第 43 条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。国家検定制度については、平成 24 年 10 月施行の薬事法施行規則（現、医薬品医療機器等法施行規則）の改正により、製造・試験記録等要約書（SLP）を審査する制度が導入された。これを機に、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、将来の国家検定制度のあるべき姿について調査研究を行った。海外のロットリリース制度の状況を調査する目的で、欧米及びアジアのロットリリース関連機関に対する現地調査並びにアンケート調査を実施した。調査したすべての国／地域において、ロットリリースにあたり SLP 審査を実施していた。欧州においては血液製剤についても SLP 審査を実施しており、本邦において血液製剤にも SLP 審査を導入するかどうかは今後の検討課題である。ロットリリース試験の実施項目としては、力価試験、毒素の不活化試験など共通に実施されている項目もあったが、試験の種類及び項目数には国／地域により多様性が認められた。本邦では国家検定の試験項目は、随時、その必要性を見直してきている。本研究班では麻しん・風しん・ムンプス含有ワクチンの同定試験及び動物接種試験並びに血液製剤のエンドトキシン試験について検定試験としての必要性に関して検討した結果、検定試験項目から削除してもワクチンの品質は確保できると判断した。これらの検討を重ねていくと、将来的には SLP 審査のみでロットリリースされる製剤種が出現することもありうる。しかしそれが許容されるかどうかについては科学的な議論に加えて、制度的並びに政策的な観点からの総合的な議論が必要と考えられた。試験の実施頻度については、すべてのロットに対して一律に試験を実施している国／地域（欧州、中国など）と製品や製剤種ごとのリスクに応じて試験の実施頻度を変えている国／地域（カナダ、オーストラリア、韓国など）に分かれた。本邦の現行の検定基準においては、製剤種（生物学的製剤基準の各条）ごとに検定試験項目が定められ、同じ製剤種に属する複数の製品に対して一律に検定試験が課されている。一方、同じ製剤種に属する製品であっても、試験結果の再現性・安定性は製品ごとに異なっている。また、一度確認された試験の再現性・安定性が、その後も恒久的に維持されるとは限らない。このような製品ごとのリスクの違いや変化に対応するためには、検定基準を製剤種ごとではなく、製品ごとに設定することが必要になる。国家検定制度を、製品ごとリスクごとによりきめ細かく柔軟に対応できる制度に改正することは検討に値すると考える。しかしその一方で、すべてのロットに一律に試験が課されていることがもたらす国民的な「安心感」についても無視すべきではないと考える。ワクチンの品質を確保して国民に「安心、安全」を提供するために、限られたリソースをどのように活用するのが最善か、という視点も重要である。最新の科学技術を取り入れて試験法の開発・改良を行うことは国立感染症研究所（感染研）の重要な責務である。本研究班では、狂犬病ワクチンに対する力価試験及び不活化試験、B 型肝炎ワクチンに対する力価試験、ロタウイルスワクチンに対する次世代シーケンサーを用いた quasispecies の検出法、沈降精製百日せき混合ワクチンに対するマウスヒスタミン増感試験に関する検討を行った。科学技術

の進歩や国際調和、動物福祉などの社会情勢の変化に応じて、不断に試験法の検討を継続することの重要性が、あらためて認識された。海外では、新規に承認されるワクチンの試験法及び規格に関して、製造業者と公的医薬品試験機関との間の協議を承認申請前に開始する国が多い。新規製剤の試験法の開発と評価について、感染研が承認申請前の段階から関与することは製剤の品質管理の向上においても有用かもしれない。数万人に一人といった頻度で発生する副反応が問題となるワクチンについては製造販売後監視がとりわけ重要である。米国ではVAERS、VSD、CISAといった複数のシステムが連携してワクチンの市販後安全性サーベイランスを行っている。本邦においては、平成25年4月以降医師に予防接種後副反応（有害事象）報告が義務化され、その情報は、現在、感染研にも提供されてロット毎のSLPや検定結果情報とも関連づけた解析の体制が整えられつつある。感染研の研究機関としての特性を生かし、感染症の疑いのある事例について医薬品医療機器総合機構が調査を行う際に専門家を派遣し、原因の究明に協力することも可能と思われる。接種される人の健康状況などの情報／背景を蓄積し、予防接種後副反応との関係を解析できるようなシステムを確立することや、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析が可能となるように副反応発症患者の臨床検体を保管するバンク機能を整備することも考慮に値する。以上のように、本研究班では国家検定制度の将来像に係わる多くの論点を明らかにした。これらはいずれも、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も必要な複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

研究分担者

倉根一郎 国立感染症研究所
副所長

脇田隆宇 国立感染症研究所
ウイルス第二部 部長

浜口 功 国立感染症研究所
血液・安全性研究部 部長

西條政幸 国立感染症研究所
ウイルス第一部 部長

竹田 誠 国立感染症研究所
ウイルス第三部 部長

柴山恵吾 国立感染症研究所
細菌第二部 部長

加藤 篤 国立感染症研究所
品質保証・管理部 部長

板村繁之 国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター 室長

多屋馨子 国立感染症研究所
感染症疫学センター 室長

終元 巖 国立感染症研究所

病原体ゲノム解析研究センター 室長

内藤誠之郎 国立感染症研究所
品質保証・管理部 主任研究官

A. 研究目的

医薬品医療機器等法（旧薬事法）第43条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。国家検定制度については、平成24年10月1日施行の薬事法施行規則（現、医薬品医療機器等法施行規則）の改正により、製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol; SLP）を審査する制度が導入された。戦後の薬事法制は、医薬品承認制度の導入、GMP制度の構築、市販後監視の拡充など、しばしば改正が行われてきたが、SLP審査制度の導入は国家検定にとって大きな改正であったと言える。

SLP審査制度が導入されたことにより、

ワクチンの国家検定を担当している国立感染症研究所（感染研）には、これまで以上に、ワクチンのロットごとの製造情報並びに試験情報が集積されることになった。これらの情報を適切に評価して、ワクチンの品質向上に生かすためには、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視からの関連情報が感染研に提供されることが重要である。また逆に、感染研に集積された情報は、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視に対しても、有用な情報になり得る。世界保健機関（WHO）のガイドラインにおいても、国家検定を担当する部門と、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視を担当する部門との間の協調と情報共有の重要性が指摘されている。これらの部門間の情報共有と連携を強化することは、我が国のワクチンのさらなる「安心、安全」の向上にとって有用と考える。

さらに実際的な問題として、SLP審査制度が導入されたことにより、感染研においては、従来実施してきたワクチンの全ロットに対する試験業務に加えてSLP審査業務が加わることになった。また近年、新規ワクチンの承認が相次いでおり定期接種対象のワクチンも拡充されていることから、検定として提出されるロット件数の増加が見られる。このような状況を鑑み、感染研のリソースの最適配分という観点からも検定業務の抜本的な見直しが急務となっている。

以上のような背景のもと、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、「GMP調査との連携のあり方」「製造販売後監視との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観

点を含めて、将来の国家検定制度のあるべき姿について調査研究を行った。

B. 研究方法

我が国の国家検定制度について、研究代表者を中心に研究分担者全員で取り組むことを基本に、必要に応じて厚生労働省本省の政策担当者及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の専門家等からの意見を伺いながら、調査研究を進めた。

1. 海外の国家検定制度（ロットリリース制度）の調査

平成 24 年度は主として文献調査を実施し、調査項目及び調査対象施設の検討を行った。平成 25 年度は、カナダ、欧州及びオーストラリアのロットリリース関連機関に研究分担者及び研究協力者を派遣し、それぞれの国／地域におけるロットリリース制度について面接調査を実施した（板村、柗元、内藤）。調査はワクチンのロットリリース制度を中心としたが、合わせて血液製剤のロットリリース制度についても調査した（浜口）。また、欧米及びアジアの各国／地域に対するEメールを利用したアンケート調査を実施した（内藤）。さらに、SLP様式について国際比較を実施した（柗元）。平成 26 年度は、調査結果について分析を進めた。

2. 国際シンポジウムの開催

平成 24 年度にSLP審査制度が正式導入されて間もない段階で、制度について広く周知するとともにSLP審査がワクチンの国家検定業務に与えた影響や制度への要望・意見を聴取し、SLP審査制度を含む国家検定制度の今後の課題について検討するため、平成 25 年度及び平成 26 年度に「ワクチン

の品質確保とこれからの国家検定制度」と題する国際シンポジウムを2回開催した(加藤)。

3. 国家検定試験項目の見直し

限られたヒューマンリソース下においてSLP審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部の試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の開発など合理的且つ抜本的な試験項目の見直しが必要であると考えられる。そこで、麻しん・風しん・ムンプス含有ワクチンの同定試験及び動物接種試験等(竹田)、並びに血液製剤のエンドトキシン試験(柴山)について、国家検定として実施することの必要性を検討した。

4. 試験法に関する検討

国家検定をワクチンの「安心、安全」の確保に真に役立つものとするためには、科学技術の進歩、国際調和、動物福祉など科学的並びに社会的な情勢に応じて不断の見直しを図ってゆくことが重要である。このような観点から、狂犬病ワクチンに対する力価試験及び不活化試験(倉根、西條)、B型肝炎ワクチンに対する力価試験(脇田)、ロタウイルスワクチンに対する次世代シーケンサーを用いたquasispeciesの検出法(脇田)、沈降精製百日せき混合ワクチンに対するマウスヒスタミン増感試験(柴山)に関する検討を行った。

5. 予防接種後副反応(有害事象)サーベイランスの構築に関する研究

予防接種法に基づいて厚生労働省(平成26年11月25日からはPMDA)に報告された予防接種後副反応(有害事象)報告について、感染症疫学センター並びに品質保

証・管理部で集計解析し、感染研の業務委員会で報告するとともに、厚生労働省やPMDAと連携して、より良いサーベイランスシステムの構築について検討した(多屋)。また、米国のワクチン安全性サーベイランス事業について調査した(西條)。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立感染症研究所動物実験実施規程にしたがって、国立感染症研究所動物実験委員会の承認のもと、動物福祉に配慮して実施した。

C. 研究結果及び考察

GMPを含む薬事規制・制度の拡充、SLP審査の導入、ワクチンの流通の国際化、新規ワクチンの承認・導入、定期接種対象ワクチンの拡大など、ワクチンを取り巻く状況は大きく変化してきている。それに合わせて国家検定制度を見直してゆくことは重要である。

感染研ではこれまで、国家検定の試験項目について所内でコンセンサスが得られている考え方に基づいてその必要性を見直し、製造業者が実施している試験のうち科学的に評価して再度感染研で試験を行う必要がないと判断した試験項目について、随時、検定項目から削除してきた。今後もこのような見直しを続けてゆくことは必要なことと考えるが、その延長上には、試験を実施せずにSLP審査のみでロットリリースされる製剤種の出現がありうる。十分な検討を経て試験を削除する以上、SLP審査のみでロットリリースされる製剤種が存在することは、科学的な判断としては許容されるものとする。しかし制度的なこととして、現行法令がSLP審査のみで検定の可否を決

定することを許容しているのかどうかについては、必ずしも明確ではない。例えば医薬品医療機器等法施行令第60条「検定機関は、前条の規定により送付された試験品について、厚生労働大臣の定める基準によって検定を行い・・・」は「検定＝試験」と規定しているようにも読み取れる。また、ワクチンの「安心、安全」の特に「安心」の側面において、SLP審査のみでロットリリースすることが許容されるかについては、科学的な議論に加えて、制度的並びに政策的な観点も考慮した総合的な議論が必要と考える。

感染研において試験が実施されなくなることについては、そのような試験技術を、製造業者から独立した公的機関においてどのようにして維持してゆくかという問題を生じさせる。もとより技術を維持するために検定を実施するというのは本末転倒であるが、現実的な問題として考慮されなければならないことである。

現行の検定基準においては、製剤種（生物学的製剤基準の各条）ごとに検定の試験項目が規定され、同じ製剤種に属する複数の製品に対して一律に検定試験が課されている（ただし、近年はワクチンの多様化により、一製剤種につき一製品のケースも増加している）。一方、同じ製剤種に属する製品であっても、試験結果の再現性・安定性は製品ごとに異なっている。新規に承認される製品についてはその試験結果の再現性・安定性は不明であるが、同じ製剤種の既存の製品により確認された試験結果の再現性・安定性に基づいて試験項目が検定基準から削除されていけば、初めからその試験は実施されないことになる。また、一度

確認された試験の再現性・安定性が、その後も恒久的に維持されるとは限らない。製造工程や試験方法の変更等による状況の変化が起き得るからである。しかしながら現行制度では、一度削除された試験項目を復活させることは容易ではない。このような製品ごとのリスクの違いや変化に対応するためには、検定基準を製剤種ごとではなく、製品ごとに設定することが必要になる。試験の実施に関して、製品ごとリスクごとによりきめ細かく柔軟に対応できる国家検定制度を検討する余地があると考えられる。

カナダにおいては、製品ごとのリスクを定期的に評価して試験の実施頻度を変更する制度が導入されている。低リスクと評価されればSLP審査のみでロットリリースされることもあるが、定期的なリスク評価の結果により、試験を実施するグループに戻されることもある。製品ごとのリスクは、ロットごとの試験結果やSLPから得られる情報に加えて、GMP査察の結果、市販後監視の状況、製造業者に提出が義務づけられている製品ごとの年次報告（Yearly Biologic Product Report）などから得られる情報に基づいて総合的に評価されている。このような制度を本邦にも導入する場合には、リスク評価の基準と評価組織をあらかじめ構築しておく必要がある。

一方欧州では、製剤種ごとに決められている基準（Product Specific Guidelines for Official Control Authority Batch Release）にしたがって、すべてのロットに対して一律に試験が実施されている。この点では、本邦の制度と類似している。さらに、品質に懸念がある製品に対しては、**phase 2 test** として基準にはない試験を追加実施する制

度があり、製品ごとのリスクに対応している。全ロットに一律に試験を実施することについて、研究班の中では、市販されるすべてのロットが一律に試験されていることがもたらす国民的な「安心感」についても無視することはできないとの意見もあった。

ワクチンの品質を確保して国民に「安心、安全」を提供するために、限られたリソースをどのように活用するのが感染研として最善か、という視点も重要である。最新の科学技術を取り入れて試験法の開発・改良を行うことも感染研の重要な責務である。新規製剤について、承認申請前の段階から試験法の開発と評価に関与することは品質管理の向上に有効かもしれない。ただし、その場合には利益相反の管理をしっかりと行うことが重要である。ワクチンは、数万人に一人といった頻度で発生する副反応が問題となる製剤である。このような稀な副反応を承認前の臨床試験によって検出することには限界がある。したがって、ワクチンにおいては製造販売後監視がとりわけ重要になる。接種される人の健康状況などの情報／背景を蓄積し、予防接種後副反応との関係を解析できるようなシステムを確立することも必要かもしれない。現在、本邦には副反応発症患者の臨床検体を保管するシステムは存在しない。このようなバンク機能を整備することも考慮に値する。

国家検定制度の将来像は、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も考慮すべき複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

1. 海外の国家検定制度（ロットリリース制度）の調査

海外のロットリリース関連機関に対する現地調査並びにアンケート調査の結果から、調査対象としたすべての国／地域において、ワクチンのロットリリースの必須要件としてSLP審査を実施していることが明らかになった。欧州においては血液製剤に対してもSLP審査を実施していた。ロットリリースに際して実施する試験項目としては、力価試験や毒素の不活化といった特異的な安全性試験などが多くの国／地域で共通して実施されていたが、試験の種類及び項目数には、国／地域により多様性が認められた。試験の実施頻度については、本邦のようにすべてのロットに対して一律に試験を実施している国／地域（欧州、中国など）がある一方、製剤／製品のリスクを評価して、それに応じた頻度で試験を実施している国／地域（カナダ、オーストラリア、韓国など）があった。限られたリソースの有効活用という観点から、本邦においてもリスクベースでの一部ロット試験の導入は検討課題である。

新規ワクチンの試験法及び規格に関しての製造業者と公的医薬品試験機関との間での協議の開始時期については、臨床試験の段階など承認申請前に開始する国／地域が多数を占めた。また、承認審査とロットリリースを、同一の機関で実施している国／地域が多かった。ロットリリース制度と承認審査、GMP査察、製造販売後監視等の薬事規制間の連携や試験法導入時の検討体制については、検討の余地がある。

先行してSLP審査制度が導入されている欧州および米国でのSLP様式と、本邦の

SLP様式との比較を行った。組換えヒトパピローマウイルスワクチンの日米欧のSLP様式を比較した結果、三者の様式は共通する項目が大部分を占めているものの、本邦の様式がワーキングシードやセルバンクの情報および工程内管理試験の項目を含む、最も詳細な様式であった。今後は輸入ワクチンに関して、国際的に協調が取れた項目・内容を、本邦のSLP様式に取り入れることが必要かもしれない。

2. 国際シンポジウムの開催

SLP審査導入後の国家検定の現状と今後の課題を探る目的で、国際シンポジウムを開催した。シンポジウムには、業界と規制当局並びにそれ以外の興味を持つ多くの方々に参加され、業界、規制側、海外それぞれの立場から講演および議論を行った。シンポジウムにおける議論を踏まえて、SLP審査と一変承認における規制当局間の連携、SLP審査の更なる効率化の検討、SLP審査によって得られた製品品質に関する理解を検定の現場に反映させること、すなわち、試験を削除しSLP審査のみで行う検定、あるいは試験を行うにしても全ロットではなく任意のロットで行う検定をどの様に実現させるかが今後の課題として残った。

3. 国家検定試験項目の見直し

麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験に関して、乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間原液）の同定試験、及び動物接種試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験）について、国家検定の試験項目から削除できるかどうか検討した。製剤の性質（有効成分、未知の成分の

混入の可能性等）、過去の状況（成績の安定性、長期間の試験成績等）、試験結果の再現性（自家試験と国家検定試験との相関性、合格率等）、結果の安定性（試験間のばらつき、シード更新の影響等）、海外の状況や他製剤との整合性等について検討し、どちらの試験も検定項目から削除することが妥当と考えられた。

血液製剤に対するエンドトキシン試験について、今後も国家検定として実施すべきかどうか検討した。過去のロットの自家試験、国家検定の試験成績を確認したところ、すべての製剤のほとんどのロットでエンドトキシン値は自家試験、国家検定とも検出限界以下であり、エンドトキシンが検出できた数ロットについても、基準値を大幅に下回っていた。さらに感染研の国家検定における試験項目の廃止に関する考え方にも合致していたことから、血液製剤に対するエンドトキシン試験は、国家検定の試験項目から削除することが妥当と結論された。

以上の試験項目については、平成27年1月の検定告示改正により、国家検定の試験項目から削除された。今後も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験並びにSLPの精査で十分に品質が保証されと考えられ、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目については、削減を検討する必要があると考える。そうすることにより、感染研のリソースをより重要度の高い事項に振り向けることが可能となり、結果として、品質管理の質を一層高めることにつながると考える。将来的には、SLP審査のみでロットリリースすることも可能なように法令を整備することも必要かもしれな

い。

4. 試験法に関する検討

不活化狂犬病ワクチンの力価試験について各国の現状を調査した結果、米国および欧州ともにWHOが推奨するNIH法を用いた力価試験法を採用していた。NIH法の代替法としてはこれまでにELISA法等を用いた抗原測定法及び血清学的試験法がWHOを中心に検討されているが、未だヒト用狂犬病ワクチンの代替法としては推奨されていない。一方、我が国の動物用狂犬病ワクチンの力価試験においては動物を用いた試験法と相関性のあるELISA法が確立され、国家検定に導入されていた。代替法の導入にはさらなる基礎研究が必要と考えられた。

不活化狂犬病ワクチンの不活化試験について、試験従事者の安全性向上を目的に、マウス脳圧ペン標本の固定法について検討した。現行のアセトン固定法より厳しい固定条件であるアセトン・メタノール処理（室温下 20 分）に加えて紫外線照射（2 時間）を実施した固定サンプルにおいても目的ウイルス抗原が蛍光抗体法により特異的に検出された。このことより、アセトン・メタノール・紫外線照射処理を行っても、ウイルスの抗原性を失わずにウイルスの不活化が行えることが示唆された。

感染研において開発している不活化狂犬病ワクチンに対する *in vitro* 不活化試験法について、その検出限界と実施コストを解析した。*in vitro* 試験法の検出限界は平均 0.02 ffu/0.02 ml であり、小分け製品 1 本に 1 ffu 以上の感染性ウイルス粒子が含まれていれば検出可能であることが分かった。実施コストについては、初期費用は従来法に劣るものの、ランニングコスト及び人的コ

ストでは *in vitro* 試験法が有利であることが明らかにされた。狂犬病ワクチンの *in vitro* 不活化試験法についての詳細な報告はこれまでになく、この方法が各国で取り入れられることも期待される。

B型肝炎ワクチンの力価試験として、本邦では動物 (*in vivo*) 試験を行っている。一方、欧米では *in vivo* 試験に替わって試験管内 (*in vitro*) 試験が採用、または併用されている。そこで国内流通ワクチンに適した *in vitro* 試験法を開発し、*in vivo* 試験と *in vitro* 試験の相関性の検討を行った。Binding ELISA法とInhibition ELISA法を比較したところ、前者の方がばらつきが少ない傾向が見られたが、どちらの方法も代替試験法として適用可能と考えられた。*in vivo* 試験と *in vitro* 試験の相関性については、メーカーによる違いが見られた。*in vitro* 試験を導入するにあたっては参照ワクチンを制定する必要があるが、B型肝炎ワクチンについては抗原の特性（遺伝子型、製造法等）の影響が大きく、製造業者別に制定する必要がある。そこで、異なる製造業者の *in vitro* 試験用参照ワクチン候補品のそれぞれ保存年数（1年～8年）が異なるロットについて、その力価を *in vitro* 試験法（Binding ELISA法）により測定し、保存による力価の安定性を検討した。その結果、製造業者によって参照ワクチン候補品の力価の安定性が異なっている可能性が示唆された。このことから、ロット更新等の参照ワクチンの管理については、製造業者ごとに個別に対応する必要があると考えられた。

生ワクチンについては、ワクチン生産工程における細胞を用いた増殖工程において、

quasispeciesが発生し、品質の変化が起きる可能性がある。しかし、ロタウイルスワクチンの品質管理試験、国家検定においては、11セグメントのゲノムに点在するポイントミューテーションの確認は行われていない。そこで次世代シーケンサー（NGS）を用いて最終小分け製品のゲノム全長塩基配列解析を行い、quasispeciesの検出を試みた。その結果、VP4 蛋白質コード領域に1103nt(A・G) 54.93%、1153nt(T・G) 15.65%の非同義置換が認められた。今後、幾つかの市販ロットを購入し、NGSを用いたディープシーケンスによって調べることで、最終製品の品質の安定性をモニターすることが可能となるかもしれない。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DPT-sIPV）は、これまでのDPT製剤に比べてマウスヒスタミン増感活性が高い傾向にある。この活性を上昇させる要因を探るとともに、DPT-sIPVで設定された規格値「0.8HSU/ml以下」の妥当性を検討することを目的とした。sIPV、DPTそれぞれの原液を入手し、単味、または混合したときのマウスヒスタミン増感試験の結果を比較し、sIPVとDPTの混合により結果の値が相乗効果的に高くなるかどうかを確認した。その結果、sIPVの混合によるマウスヒスタミン増感活性への影響は認められなかった。しかし、DPT-sIPVではわずかにマウスヒスタミン増感活性の上昇が認められた。sIPVにはマウスヒスタミン増感活性は認められず、更にマウスヒスタミン増感活性の用量依存性も認められなかった。従って、DPT-sIPVにおけるマウスヒスタミン増感活性の上昇要因は、sIPVの体温下降作用に

よるマウスヒスタミン増感活性の上昇とは考えられず、DPT-sIPVの製造工程あるいはDPT製剤との僅かな組成の違いがマウスヒスタミン増感活性の上昇に影響を与えているのかもしれない。

5. 予防接種後副反応（有害事象）サーベイランスの構築に関する研究

平成25年4月から予防接種法に基づいて予防接種後副反応（有害事象）報告が医師に義務づけられ、平成26年11月からは、報告先が厚生労働省からPMDAに変更された。PMDAに集積した予防接種後副反応（有害事象）の情報は、厚生労働省及び感染研と共有されている。感染研では、感染症疫学センターと品質保証・管理部が中心となって、業務委員会で定期的に集計解析結果を報告し、ワクチン製剤担当の職員と情報を共有すると共に、副反応（有害事象）報告に集積があったワクチンの品質について検討を行っている。しかし、手書きの報告書の確認には困難な部分も多く、集計・解析を手作業で行っていることから迅速性という点でも限界がある。予防接種後副反応（有害事象）の異常な集積や普段と異なる報告、重篤な報告を見逃さないためにも、迅速に集計して、アラートを発出するシステムの開発が喫緊の課題である。感染研はワクチンに関する専門家集団として、ワクチンの安全性を評価し、国民への適切な情報提供が期待されている。将来的には予防接種後副反応（有害事象）サーベイランス（Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS-Japan）を今以上に充実させ、継続的に安全性を評価するしくみの構築が重要である。

米国ではCenters for Disease Control

and Prevention (CDC) のImmunization Safety Office が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)、Vaccine Safety Datalink (VSD)、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) という複数のプロジェクトを連携させてワクチンの市販後安全性サーベイランスを行っている。VAERSの欠点である報告漏れやコントロール群の欠如等を補う上でVSDが大きく貢献している。またCISAは、有害事象が起こった場合の臨床的かつ科学的な原因究明において大きな役割を担っている。CISAでは、通常臨床試験に参加しないようなハイリスクグループの副反応についての研究も行っており、さらに患者検体を保管し副反応の科学的な原因究明のために利用している。本邦には有害事象が起こった場合の患者検体のバンクは存在しないが、このような検体のバンクが構築されれば、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析も可能となると期待される。また、感染研の研究機関としての特性を生かし、感染症の疑いのある事例についてPMDAが調査を行う際に専門家を派遣し、原因の究明に協力することも可能と思われる。市販後調査によってワクチンの安全性について監視、対応していくためには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国CDCのようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

D. 結論

国家検定制度のあるべき将来像を検討し、SLP審査のみにより合否判定することは許容されるか、製剤種ごとではなく製品ごと

に検定試験項目を設定するような制度を導入するか、従来からの全ロットに対する試験を維持するか、それとも製品のリスクに応じて試験の頻度を変更するような制度を導入するか、国家検定以外の活動も含めてリソースをどのようにして活用するのがワクチンの「安心、安全」にとって最善か、など、多くの論点を明らかにした。これらは、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も必要な複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-7, 2014
- 2) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1.J *Clin Microbiol.* 2015; 53: 587-596.
- 3) Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhashi K,

- Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*. 2014; 9: e101835.
- 4) Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuochi T, Tsukiyama-Kohara K. B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- κ B signalling. *PLoS One*. 2014; 9: e91373.
- 5) 多屋馨子 : 副反応に対する情報収集と迅速な対応. *チャイルドヘルス*. 17 (9) : 611-614, 2014.
- 6) Takizawa K*, Nakashima T*, Mizukami T*, Kuramitsu M, Endoh D, Kawauchi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta RA, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Degenerate polymerase chain reaction strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus during blood screening. *Transfusion*. 2013; 53: 2545-55. *Equally contributed
- 7) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose SY, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfus Apher Sci*. 2013; 48: 95-102.
- 8) Krayukhina E, Uchiyama S, Nojima K, Okada Y, Hamaguchi I, Fukui K. Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity. *J Biosci Bioeng*. 2013;115:104-10.
- 9) Okajima K, Iseki K, Koyano S, Kato A, Azuma H. Virological Analysis of a Regional Mumps Outbreak in the Northern Island of Japan—Mumps Virus Genotyping and Clinical Description. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 66(6):561-563 (2013)
- 10) Abe M, Tahara M, Sakai K, Yamaguchi H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizuta K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. Tmprss2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J Virol.* , 87:11930-11935, 2013
- 11) Nagata S, Maedera T, Nagata N, Kidokoro M, Takeuchi K, Kuranaga M, Takeda M and Kato A. Comparison of the live attenuated mumps vaccine (Miyahara strain) with its

- preattenuated parental strain. *J Vaccines Immun.* 1: 13-21 (2013)
- 12) Wood D, Elmgren L, Li S, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfliederer M, Kato A, Cavaleri M, Southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths E, and Sohn Y. A Global Regulatory Science Agenda for Vaccines. *Vaccine*, 31:163-175 (2013)
- 13) 多屋馨子 : 【予防接種】 副反応報告と救済制度. 公衆衛生 78 巻 2 号 Page86-92(2014.02)
- 14) Fukushi, S., Nakauchi, M., Mizutani, T., Saijo, M., Kurane, I., Morikawa, S.: Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *Journal of Virological Methods* 180:68-74, 2012
- 15) Yoshikawa, T., Morikawa, S., Saijo, M.: Emergence of zoonotic orthopoxvirus infections. In “Viral Infections and Global Changes” edited by Singh, SK, John Wiley & Sons, in press
- 16) Kondo K., A. Uenoyama, R. Kitagawa, H. Tsunoda, R. Kusumoto-Matsuo, S. Mori, Y. Ishii, T. Takeuchi, T. Kanda and I Kukimoto. Genotype Distribution of Human Papillomaviruses in Japanese Women with Abnormal Cervical Cytology. *The Open Virology Journal*, 2012, 6, (Suppl 2: M14) 277-283.
- 17) 内藤誠之郎, ワクチン・レギュレーションの新展開－国家検定へのSLP審査制度の導入, *Pharm Tech Japan* 28(10): 25-29, 2012
- ## 2. 学会発表
- 1) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 堀谷まどか, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に関与する炎症性サイトカインの解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日.
- 2) Moi ML,白石健二, 網康至, 宮田幸長, 林昌宏, 須崎百合子, 北浦孝一, 西條政幸, 鈴木隆二, 倉根一郎, 高崎智彦. Demonstration of common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for dengue vaccine development. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日.
- 3) 齋藤悠香, Moi ML, 竹下望, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦明, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. Fc γ R 発現細胞を用いた新規中和アッセイにて日本脳炎ワクチン被接種者におけるデングウイルスに対する中和・感染増強能の検討. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014 年 11 月
- 4) 水上拓郎, 百瀬暖佳, 倉光球, 滝澤和也, 齋藤益満, 古畑啓子, 荒木久美子, 石井健, 浜口功. トキシコゲノミクスを応用した新規ワクチンアジュバント添加・インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発. 第 41 回 日本毒性学会 2014 年 7 月 2 日 神戸
- 5) Takuo Mizukami. System Vaccinology Enables to Evaluate the Safety of the

- Influenza Vaccine and the Adjuvant with a Multiplex Gene Detection System of Novel Biomarkers in the Pre-Clinical Study and Lot Release Test. Keystone symposia, The Modes of Action of Vaccine Adjuvants (S1), Workshop 4: Adjuvant Profiling. October 8—13, 2014, Seattle.
- 6) 山口幸恵, 林 昌宏, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸: 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 7) 田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林 昌宏, 西條政幸, 高崎智彦: 製造株と異なる遺伝子型のウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和能の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 8) 伊藤 (高山) 睦代, 林 昌宏, 森本金次郎, 垣内 五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸: ラッサウイルスなどのアレナウイルスに対する非増殖型組換え狂犬病ウイルスワクチンの開発, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 9) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤 (高山) 睦代, 林 昌宏, 西村秀一, 辻 正徳, 谷口修一, 水口 雅, 岡 明, 西條政幸: 造血幹細胞移植におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症の臨床的意義に関する研究, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 10) 佐藤正明, 垣内五月, 木下 (山口) 一美, 伊藤 (高山) 睦代, 林 昌宏, 西條政幸: ウイルス分離が不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験法の開発と臨床応用, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 11) 中道 一生, 田島茂, 林 昌宏, 西條政幸: JC ウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスキャンするための高解像度融解曲線分析法の確立, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 12) 齋藤悠香, モイ メンリン, 林 昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦: 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する免疫反応の検討, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会 (神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
 - 13) 水上 拓郎, ワクチンの安全性について 第 139 回レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会: ワクチン接種後のデータ収集とその活用について—現状と期待— 2013 年 7 月 9 日 日本薬学会長井記念館
 - 14) K Nojima, T Mizukami, R Sobata, C Matsumoto, M Kuramitsu, K Okuma, M Satake, K Tadokoro, K Yamaguchi, I Hamaguchi. Development of an Effective Prevention Method for T-cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-1) Infection Using HTLV-1 Sero-Positive Serum *in vitro*, The AABB Annual Meeting & CTTXPO 2013, Colorado, 12-15 October, 2013 (米国輸血学会)

- 15) 伊藤 (高山) 睦代 : 狂犬病ワクチン検定における試験管内不活化試験法の開発. 第 23 回感染研シンポジウム, 2013 年 5 月
- 16) 多屋馨子: シンポジウム 2 ワクチン有害事象の発症メカニズムと報告システム「予防接種後副反応報告システム」第 17 回日本ワクチン学会学術集会平成 25 年 11 月 30 日. 三重県
- 17) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 林 昌宏, 山口 (木下) 一美, 垣内 五月, 王 麗欣, 倉根 一郎, 西條政幸 : 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における 3Rs の導入, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪市) 2012 年 11 月 13-15 日.
- 18) 清原知子, 脇田隆字, 石井孝司. B 型肝炎ワクチン力価測定法の比較. 第 16 回日本ワクチン学会, 横浜, 2012.11.
- 19) 吉河智城, 飯塚愛恵, 谷英樹, 福士秀悦, 倉根一郎, 西條政幸, 森川茂. 細胞培養痘そうワクチンの製造株であるワクチニアウイルス LC16m8 の親株 LC16m0 の遺伝子安定性. 第 16 回日本ワクチン学会学術総会, 横浜, 2012 年 11 月

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし